

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.04.017

综述

电针在多囊卵巢综合征患者辅助生殖领域中的应用及相关机制研究进展

辛欣¹, 连方²✉, 吴海萃², 董丽¹, 王艺绚¹, 李家希¹

1. 山东中医药大学, 山东省济南市历下区经十路16369号, 250011; 2. 山东中医药大学附属医院

[摘要] 电针作为中医特色疗法, 在多囊卵巢综合征相关的辅助生殖领域应用广泛, 可通过调节促黄体生成素(LH)、睾酮(T)、抗缪勒管激素(AMH)改善激素水平紊乱; 通过调节糖脂代谢治疗胰岛素抵抗, 改善内膜容受性; 通过不同通路靶点影响细胞分裂与分化、增殖与凋亡, 从而提高卵母细胞质量; 并通过电针刺激缓解焦虑情绪, 改善妊娠结局。通过综述电针在多囊卵巢综合征相关的辅助生殖领域的研究, 对具体作用机制进行分析, 为电针在辅助生殖中的应用提供更多依据。

[关键词] 电针; 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 子宫内膜容受性; 卵细胞质量

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是临床最常见的导致育龄期妇女不孕的疾病, 以排卵障碍、高雄激素血症、胰岛素抵抗为特征, 伴有月经紊乱、多毛、肥胖、痤疮等表现^[1-2]。辅助生殖技术的发展在一定程度上解决了PCOS患者不孕的难题^[3], 但PCOS患者促排卵过程中极易发生卵泡募集过多但成熟障碍的情况。因此PCOS患者在辅助生殖过程中依然面临卵泡发育及排出障碍、卵泡质量不佳、卵巢过激反应高风险等问题的困扰^[4]。电针作为一种中医特色疗法, 其适宜强度、适宜频率的电刺激可使周围肌肉及神经组织兴奋, 通过提高神经传导功能, 加强与中枢神经系统的联系^[5], 疏通经络、调和气血阴阳。电针在不孕症及辅助生殖领域中应用广泛^[6], 但电针提高辅助生殖妊娠率的机制仍未完全阐明。本文总结电针在PCOS及相关辅助生殖领域的作用及其机制, 以期电针在PCOS中的广泛应用提供依据。

1 电针调节PCOS患者性激素水平紊乱

1.1 降低促黄体生成素(LH)水平

PCOS患者的内分泌紊乱主要表现为血清中LH、睾酮(T)、促黄体生成素与促卵泡生成素比值

(LH/FSH)、抗缪勒管激素(AMH)明显高于正常女性, 而KISS1基因rs1213704663C>G变异与这种激素表现高度相关^[7]。作为神经肽吻素(Kisspeptin)的编码基因, KISS1缺乏或变异会引起青春期后中枢性功能减退^[8], 影响内分泌与代谢, 导致PCOS的发生^[9]。实验发现, 电针刺激可以通过调节PCOS大鼠下丘脑Kisspeptin蛋白表达降低血清LH值, 从而改善卵巢多囊样表现, 证实了电针通过调节下丘脑Kisspeptin蛋白表达改善下丘脑-垂体-卵巢生殖轴功能的作用^[10]。此外, 通过对照实验, 研究者发现低频电针可明显抑制青春期PCOS大鼠血清中LH的升高, 调节下丘脑Kisspeptin系统, 改善PCOS的症状, 并提高卵巢颗粒细胞中Kisspeptin水平^[11]。以上研究提示, Kisspeptin与PCOS发生发展高度相关, 电针刺激可明显调节其表达水平, 对PCOS起治疗作用。

1.2 降低T水平

动物实验发现, 电针通过改善PCOS大鼠卵巢形态及超微结构的病理改变, 促进颗粒细胞P450arom的表达, 抑制卵泡膜细胞层P450c17 α 的表达, 促进雄激素T向雌激素正常转化, 从而恢复局部内分泌紊乱^[12]。另有动物实验发现, 电针可减轻PCOS大鼠的高雄激素血症表现和多囊卵巢形态改变, 通过抑制雄激素受体和缝隙连接蛋白43(Cx43)的上调, 降低雄激素水平, 改善PCOS生殖

基金项目:国家自然科学基金(81774355, 81974577); 山东省重大科技创新工程项目(2018CXGC1302); 山东省自然科学基金(ZR2017PH015)

✉ 通讯作者: 13706403122, f_lian@163.com

内分泌障碍^[13]，而颗粒细胞中的连接蛋白 Cx43 被认为以细胞间通讯的形式参与 PCOS 的发病，证实电针具有防治 PCOS 的潜在作用^[14]。高雄激素环境可促进颗粒细胞凋亡^[15]，而低频电针可以有效降低 PCOS 模型大鼠雄激素表达，进而抑制颗粒细胞凋亡，改善卵巢环境，促进黄体生成，恢复正常排卵，这种作用可能是通过降低卵巢中 Bax mRNA 及蛋白表达、Bax/Bcl-2 值实现的^[16]。上述研究结果提示，电针可通过不同靶点作用于不同受体，调节 PCOS 患者雄激素水平，作用途径与作用形式多样，具有临床研究意义。

1.3 抑制 AMH 过表达

AMH 是卵巢颗粒细胞分泌的调控卵泡发育的因子，在月经周期中不受促性腺激素的影响，可以更好地反映卵泡数，是评估卵巢功能更为准确的指标^[17]。AMH 过表达与窦卵泡数过多及卵泡发育障碍密切相关，在 PCOS 的发病机制中起着重要作用^[18]。实验研究发现，电针干预 PCOS 模型大鼠后，80% 的大鼠恢复发情周期，卵巢形态明显改善，外周血清雌二醇和 P450arom 的水平显著升高，AMH 和 II 型 AMH 受体表达降低，促卵泡激素受体表达升高，表明电针可通过减少 AMH 的过度表达来调节 PCOS 大鼠颗粒细胞中 FSH 和 AMH 失衡改善高雄激素血症和卵泡发育停滞^[19]。

实验研究证实，电针“关元”“足三里”“三阴交”均可以调节 PCOS 模型大鼠 AMH/FSH 值，改善内分泌紊乱，但不同的穴位对不同激素水平改善程度不同^[20]，提示电针不同的穴位可能是通过影响不同的通路对激素水平的调节起作用，这更加证实了电针并非简单的电刺激，穴位的选择也直接影响干预效果。有学者认为，PCOS 患者 AMH 水平的增高与雄激素水平有关^[21]，AMH 增加的同时也抑制了雄激素向雌激素的转化，此外，PCOS 患者过高水平的 LH 又会引起雄激素过度合成，导致原始卵泡大量募集，最终形成恶性循环。由此，电针对于异常激素水平的改善并非单一作用，而是通过综合调节改善 PCOS 患者内分泌水平紊乱。

2 电针改善 PCOS 患者胰岛素抵抗，提高子宫内膜容受性

血清性激素水平的代谢异常与胰岛素抵抗具有相关性，胰岛素抵抗是 PCOS 常表现出的内分泌代谢紊乱^[22]。多囊卵巢综合征伴有胰岛素抵抗 (PCOS-IR) 的患者糖脂代谢障碍影响卵泡发育^[23]，西医目前对 PCOS 不孕常见的治疗措施主要为促排卵治疗，然而促排卵药物拮抗雌激素的性质易影响

子宫内膜厚度，不利于胚胎着床^[24]。

2.1 调节糖脂代谢，改善胰岛素抵抗

有研究发现，电针在改善空腹血糖 (FPG)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL) 等糖脂代谢分子指标方面与盐酸二甲双胍同效甚至优于西药^[25]。肥胖与胰岛素抵抗可相互促进，而 PCOS 症状的加重可能与脂肪累积与代谢异常相关^[26]。有研究者观察了电针对 PCOS 模型大鼠脂肪代谢的作用机制，发现电针可通过调节肠系膜脂肪的瘦素、腹部脂肪的脂联素和子宫旁脂肪的核受体 2 (Nr4a2)、核受体 3 (Nr4a3) 对脂肪代谢发挥作用^[27]，认为电针可影响机体不同部位的脂肪因子表达水平，通过加速脂肪的吸收、改善高胰岛素血症，从而改善胰岛素抵抗。以往研究发现，瘦素可以抑制卵泡发育，影响胚胎植入和内膜容受性，从而影响生殖内分泌水平^[28]，这也提示 PCOS 患者的不孕可能与肥胖或胰岛素抵抗影响胚胎着床有关。在上述动物实验中，不同部位脂肪因子表达不同，而电针干预对不同部位脂肪因子表达也体现出了不同的调节作用，提示电针改善脂肪代谢或许是通过不同的通路对不同的靶点起作用。

中医学常将肥胖型 PCOS 患者辨证为痰湿型，研究发现，电针可改善 PCOS-IR 患者痰湿证候，认为其可能是通过上调胰岛素受体底物 1 (IRS-1)/丝氨酸/苏氨酸激酶 (PI3K)/葡萄糖转运蛋白 (GLUT4) 信号通路实现的^[29]。另有研究^[30]也证实，低频电针刺激后，PCOS 患者的糖脂代谢能力、胰岛素抵抗症状均得到改善，但对其具体作用靶点未进行进一步的研究。此外，电针还具有类似运动的作用，可加速骨骼肌摄取糖原，从而改善糖代谢，其机制可能涉及调节多基因表达如 MSX1 和 SRNX1 基因^[31]，但该结论仍需临床研究进一步证实。

2.2 改善内膜容受性，提高胚胎着床

为研究电针改善内膜容受性的具体机制，对 PCOS 患者子宫内膜样本进行全转录组测序，发现针刺组与非针刺组存在 317 个 mRNA 表达差异、82 个 ncRNA 表达差异。通过功能富集分析表明，这些差异基因在与细胞转运相关通路如 ATP 水解偶联质子转运、液泡酸化、转铁蛋白转运、质子转运和代谢过程中显著富集^[32]，证实电针刺激可调节子宫内膜基因表达。除此之外，研究发现电针可通过激活血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2)/PI3K/蛋白激酶 B (AKT) 和 VEGFR2/细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 信号通路促进大鼠胚胎植入，而这些信号通路与子宫内膜血管生成相关^[33]，推测电针通过促进血管生

成改善内膜容受性。有研究者发现,电针对反复种植失败患者子宫内膜容受性的改善可能与Th1与Th2介导的免疫反应有关^[34]。电针干预通过提高血清及子宫内膜中Th2因子白细胞介素4(IL-4)水平、抑制在反复流产中高表达的Th1因子 γ 干扰素(INF- γ)水平^[35],调节免疫反应,改善胚胎着床障碍,而部分PCOS患者也存在辅助生殖过程中反复种植失败的情况,提示电针可能通过影响免疫而改变内膜容受。电针也可改善肥胖大鼠胰岛素敏感性,其机制可能与抑制下丘脑Toll样受体4(TLR4)/核因子 κ B抑制因子 α (I κ B α)/核因子 κ B(NF- κ B)信号通路,减少炎症因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)的产生有关^[36],提示免疫因子可作为研究电针改善PCOS胰岛素抵抗患者子宫内膜容受性的方向。

一项单盲前瞻性随机对照试验发现,电针刺激促进子宫内膜和子宫内膜下血管形成,并增加了子宫内膜同源盒基因A10编码蛋白(HOXA10)的表达,这可能解释了经皮电穴位刺激提高胚胎着床率、临床妊娠率和活产率的作用^[37],这与近期一项研究中提到的电针可能通过提高子宫内膜整合素 α v β 3(integrin α v β 3)、HOXA10、肝素结合性表皮生长因子重组蛋白(HBEGF)、雌激素受体 α (ER- α)和雄激素受体(PR)的表达提高子宫内膜容受性,改善妊娠结局^[38]的结论存在一致之处。HOXA10是多基因家族的转录调节基因之一,主要参与生殖道发育,调控胚胎植入及其发育,决定细胞定向分化和增殖,受雌激素、孕激素调控,高表达于着床窗口期,对胚胎附植的建立、妊娠的维持等具有重要作用。以往实验中提到,电针刺激可能通过血管生成相关通路对胚胎移植起作用^[33,37]。余小乔等^[39]通过对PCOS模型大鼠研究发现,电针可以通过上调血小板反应蛋白1(TSP-1)的表达,抑制PCOS大鼠卵巢间质及卵泡囊的血管高度增生,并使卵巢内紊乱的激素及相关细胞因子重新分布,从而改善PCOS症状。通过电针对不同部位血管生成的调节作用,可以推论电针通过复杂的机制,借助不同的通路调节血管生成而影响排卵的发生、黄体的形成以及胚胎的着床。还有研究者通过实验证实,电针除了影响血管生成、改善PCOS进展以外,还对神经系统起调节支配作用,即电针干预使得原本PCOS大鼠窦卵泡膜层周围的神经支配较少、卵巢间质中的神经支配过度表达的情况得到改善,存在通过神经控制影响卵泡生长的可能^[40]。

贺晓霞等^[41]研究发现,中药联合电针在促排

卵药物治疗过程中起到改善内膜容受性的积极作用,较对照组获得了更高的临床妊娠率。通过对电针刺激后PCOS患者胚胎着床期内膜进行超声监测,发现其子宫内膜厚度及形态更佳,更适宜胚胎着床,验证了电针通过改善内膜容受性改善妊娠结局的作用^[42]。这可能与针刺可以上调子宫内膜组织胰岛素受体(INSR)及胰岛素受体底物1(IRS 1)表达相关,可能是通过改善子宫内膜局部胰岛素抵抗而提高胚胎着床^[43],改善PCOS大鼠子宫内膜容受性,但该研究中并未对其具体作用靶点进行进一步研究。临床试验证实,针药联合可以一定程度降低胰岛素有丝分裂激活蛋白激酶细胞外信号调节激酶途径丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/ERK通路的关键蛋白表达量,抑制该通路异常强化,从而改善PCOS胰岛素抵抗^[44],该通路是胰岛素受体相关信号通路上的关键调节途径,电针与针灸存在相似的穴位刺激原理,提示电针可能也通过类似的通路改善胰岛素抵抗,从而可能具有改善胰岛素抵抗导致的内膜低容受性的价值。

综上,电针刺激可促进子宫内膜及卵巢的血管生成及生长因子表达,提高子宫内膜容受性。此外,胰岛素抵抗与内膜低容受性相关,电针通过改善PCOS胰岛素抵抗症状,调节血糖与血脂代谢水平,进而影响子宫内膜容受性。

3 电针提高PCOS患者卵母细胞质量,改善控制性超促排卵(COH)妊娠结局

PCOS是目前临床患者寻求辅助生殖技术助孕的重要原因之一,在体外受精-胚胎移植过程中,获得妊娠的重要条件为来源于高质量卵细胞的良好胚胎和子宫内膜同步发育^[45]。电针刺激作用于皮肤局部,可使外周神经兴奋,兴奋传至中枢神经系统,释放更多的脑神经递质或神经肽作用于下丘脑垂体卵巢轴,促进卵巢血管扩张,增强血液循环,改善卵巢动脉的血流灌注,提升外周血中雌激素、 β 内啡肽含量,促进卵泡液中胰岛素样生长因子表达,从而促进卵泡发育,提高卵母细胞质量^[46]。

3.1 影响生殖细胞分裂

以往研究证实,纺锤体与卵子质量呈正相关^[47]。李静等^[48]发现,实验组在电针预处理之后,取卵日获得的卵子中纺锤体位于极体11点至1点的卵子比例较对照组高,在排除男方因素及其他干扰因素后,实验组的优胚率和临床妊娠率较对照组明显升高,促排卵用药量减少,证实了电针改善卵母细胞质量和提高妊娠结局的作用。这与之前的研究中发现的电针可以通过提高血清及卵泡液中干

细胞因子(SCF)的浓度改善PCOS患者卵母细胞质量与妊娠结局^[49]的结论一致。动物实验证明, SCF可以快速激活休眠的干细胞并促使其生长, 同时可以调节机体内微环境, 为干细胞的生长提供有利条件^[50]。因此, 推测SCF与纺锤体的关系可能成为研究电针改善PCOS患者卵母细胞质量、胚胎质量的机制的重要路径。

3.2 加强细胞自噬

动物实验发现, PCOS大鼠模型在经过电针刺激后, PI3K/AKT通路表达较前上调, 卵巢自噬相关蛋白LC3 II/I值明显下降, 卵泡发育改善, 提示电针可能通过影响PI3K/AKT通路中相关蛋白表达水平影响细胞自噬, 调节卵泡生长发育^[51]。目前很多实验证实PCOS的异常表现如排卵障碍、高血糖、肥胖、代谢紊乱等均与细胞自噬相关。Kumariya等^[52]近期对涉及PCOS的大量自噬相关因子进行综述, 详细总结了近年来发现的细胞自噬在正常卵泡生长发育与PCOS中影响卵泡发育的作用, 并进行比较, 为探索通过影响细胞自噬改善甚至治疗PCOS提供了可靠的依据。研究也证实电针可通过抵制细胞与自噬抑制剂结合的方式增强PCOS大鼠的细胞自噬, 从而改善胰岛素抵抗、线粒体功能障碍和内质网应激^[53], 为电针治疗PCOS的机制提供了新的见解, 为其临床应用提供了理论基础。

3.3 抑制颗粒细胞凋亡

WU等^[54]对接受体外受精的肾虚证不孕患者进行电针治疗, 发现可减轻临床症状, 提高优质胚胎率, 可能是通过调节颗粒细胞中PI3K/Akt/FOXO3a通路的表达, 改善卵母细胞发育微环境, 抑制颗粒细胞凋亡。研究发现电针可通过下调P53和Bax基因的表达, 抑制颗粒细胞凋亡, 提高卵细胞质量^[55]。电针通过不同通路调节细胞自噬与凋亡, 或许成为未来研究PCOS发病与治疗的新靶点, 为辅助生殖过程中PCOS患者促排卵治疗提供思路。

3.4 调节细胞分化

朱书秀等^[56]发现在COH过程中, 扳机日联合电针可增加子宫内膜胰岛素样生长因子(IGF-1)的分泌, 提高临床妊娠率和平均着床位点数, 从而改善胚胎着床。IGF-1作为一种多功能的细胞调节因子, 具有降血糖、血脂, 促进细胞生长与分化的能力。在之后的实验中他们发现, 电针调控IGF-1改善COH小鼠胚胎妊娠结局可能与上调磷酸化胰岛素样生长因子1受体(p-IGF-1R)表达、激活IGF-1-MAPK/ERK1/2信号转导通路有关^[57], 证实电针可通过促进某些与细胞增殖分化密切相关基因的转录

与表达, 进而影响妊娠结局。

3.5 改善焦虑情绪

Guyen等^[58]通过随机对照试验发现, 在胚胎移植前后进行电针治疗可以明显改善患者的焦虑水平, 且可以获得较高的临床妊娠率、持续妊娠率及活产率。尽管对具体调节通路尚未进行研究, 但电针影响胚胎移植周期女性情绪状态, 从而影响妊娠结局的作用值得肯定。

4 结论

综上, 电针对PCOS患者性激素水平紊乱、胰岛素抵抗、高雄激素血症等代谢紊乱具有调节作用, 可通过不同作用通路甚至影响神经、血管生成改善胰岛素抵抗, 提高内膜容受性, 进而改善PCOS症状。近年来更多人认为PCOS是一种炎症性疾病, 电针可通过调节免疫等细胞因子的功能影响PCOS的发生与发展^[59]。在PCOS相关的辅助生殖过程中, 针刺可通过调节细胞自噬与细胞凋亡等路径改善卵母细胞质量^[60]。电针对人体并非只是物理刺激, 通过不同穴位、不同频率的电针刺激可以影响不同作用通路调节人体多方面, 未来仍需要大量的、多方面的临床试验以证实电针的不同作用机制, 对可能的调节免疫、炎症等作用进行相关通路的研究验证, 为PCOS的发病机制的认识及临床治疗提供帮助。

参考文献

- [1] VABDER BORGHT M, WYNS C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology [J]. Clin Biochem, 2018, 62: 2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
- [2] NEVEN ACH, LAVEN J, TEEDE HJ, et al. A summary on polycystic ovary syndrome: diagnostic criteria, prevalence, clinical manifestations, and management according to the latest international guidelines [J]. Semin Reprod Med, 2018, 36(1): 5-12.
- [3] ARTINI PG, OBINO MER, SERGIAMPIETRI C, et al. PCOS and pregnancy: a review of available therapies to improve the outcome of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome [J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2018, 13(2): 87-98.
- [4] FOURNIER A, TORRE A, DELAROCHE L, et al. Quality of oocytes and embryos from women with polycystic ovaries syndrome: State of the art [J]. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2017, 45(7/8): 429-438.
- [5] 潘卫星. 针灸的神经生物学机理 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4281-4297.
- [6] 彭艳, 罗越, 丛晶, 等. 针刺对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗干预机制的国内外研究进展 [J]. 针灸临床杂志, 2020, 36(11): 87-91.
- [7] DAGHESTANI MH, DAGHESTANI MH, DAGHISTANI

- MH, et al. Relevance of KISS1 gene polymorphisms in susceptibility to polycystic ovary syndrome and its associated endocrine and metabolic disturbances[J]. Br J Biomed Sci, 2020, 21(4):12-16.
- [8] NANDANKAR N, NEGRON AL, WOLFE A, et al. Deficiency of arcuate nucleus kisspeptin results in post-pubertal central hypogonadism[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2021, 321(2):E264-E280.
- [9] 曹婷, 杨忠. Kiss-1 基因 rs5780218 和 rs4889 多态性与多囊卵巢综合征的相关性研究[J]. 中国测试, 2020, 46(10):72-77.
- [10] 沈凌宇, 常雄飞, 潘良, 等. 电针对多囊卵巢综合征大鼠下丘脑 Kisspeptin 蛋白表达的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46(2):106-110.
- [11] WANG Z, YANG L, DONG H, et al. Effect of electroacupuncture on the kisspeptin system in a pubertal rat model of polycystic ovary syndrome[J]. Acupunct Med, 2021; 964528420971299. doi: 10.1177/0964528420971299.
- [12] 孙洁, 赵继梦, 季蓉, 等. 电针对多囊卵巢综合征大鼠卵巢高雄激素症的影响[J]. 针刺研究, 2013, 38(6):465-472.
- [13] XU G, ZHANG A, LIU J, et al. Effects of electroacupuncture on ovarian expression of the androgen receptor and Connexin 43 in rats with letrozole-induced polycystic ovaries[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020; 3608062. doi: 10.1155/2020/3608062.
- [14] JIANG L, HUANG H, QIAN Y, et al. miR-130b regulates gap junctional intercellular communication through connexin 43 in granulosa cells from patients with polycystic ovary syndrome[J]. Mol Hum Reprod, 2020, 26(8):576-584.
- [15] 郑艳华, 丁涛, 叶丹凤, 等. 高浓度雄激素环境对猪卵巢颗粒细胞分泌功能和增殖及分化的影响[J]. 广东医学, 2012, 33(20):3046-3050.
- [16] 郑艳华, 吴婉婷, 马红霞, 等. 低频电针对多囊卵巢综合征大鼠卵巢组织 Bax、Bcl-2 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(12):1455-1460.
- [17] MOOLHUIJSEN LME, VISSER JA. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(11):3361-3373.
- [18] 孙怡, 胡智海, 马桂芝, 等. 针灸治疗抗苗勒管激素相关卵泡发育障碍性疾病的研究现状分析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1):324-329.
- [19] SHI Y, LI L, ZHOU J, et al. Efficacy of electroacupuncture in regulating the imbalance of AMH and FSH to improve follicle development and hyperandrogenism in PCOS rats[J]. Biomed Pharmacother, 2019; 108687. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108687.
- [20] 徐鸽, 张安冬, 王茜, 等. 电针不同穴位对多囊卵巢综合征大鼠卵泡发育及相关因素的影响[J]. 针刺研究, 2019, 44(10):740-746, 751.
- [21] DEWAILLY D, ROBIN G, PEIGNE M, et al. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary[J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(6):709-724.
- [22] 郑美荣, 麦建爱, 林尧明, 等. 多囊卵巢综合征患者血清性激素水平与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(18):97-99.
- [23] MACUT D, BJEKIĆ-MACUT J, RAHELIĆ D, et al. Insulin and the polycystic ovary syndrome[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 130:163-170. doi: 10.1016/j.diabres.2017.06.011.
- [24] AJDARY M, KEYHANFAR F, AFLATOONIAN R, et al. Design and evaluation of a novel nanodrug delivery system for reducing the side effects of clomiphene citrate on endometrium[J]. Daru, 2020, 28(2):423-432.
- [25] 虞莉青, 曹莲瑛, 谢菁, 等. 电针治疗胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征疗效与作用机制研究[J]. 中国针灸, 2020, 40(4):379-383.
- [26] TOPRAK S, YONEM A, ÇAKIR B, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome[J]. Horm Res, 2001, 55(2):65-70.
- [27] 丛晶, 李威, 匡洪影, 等. 多囊卵巢综合征脂肪组织功能障碍与胰岛素抵抗的关系[J]. 现代妇产科进展, 2013, 22(3):241-243.
- [28] SRIVASTAVA RK, KRISHAN A. Increased circulating leptin level inhibits folliculogenesis in vespertilionid bat, Scotophilus heathii[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 337(1/2):24-35.
- [29] XIANG S, XIA MF, SONG JY, et al. Effect of electroacupuncture on expression of irs-1/pi3k/glut4 pathway in ovarian granulosa cells of infertile patients with polycystic ovary syndrome-insulin resistance of phlegm-dampness syndrome[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(5):330-335.
- [30] DONG HX, WANG Q, WANG Z, et al. Impact of low frequency electroacupuncture on glucose and lipid metabolism in unmarried pcos women: a randomized controlled trial[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(10):737-743.
- [31] BENRICK A, PILLON NJ, NILSSON E, et al. Electroacupuncture mimics exercise-induced changes in skeletal muscle gene expression in women with polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(6):2027-2041.
- [32] CHENG J, JIN X, SHEN J, et al. Whole Transcriptome sequencing reveals how acupuncture and moxibustion increase pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transplantation[J]. Biomed Res Int, 2019; 4179617. doi: 10.1155/2019/4179617.
- [33] 罗玺, 李茜, 程洁, 等. 电针预处理对促排卵大鼠卵巢功能及 VEGF 的影响[J]. 中国针灸, 2016, 36(5):505-511.

- [34]邓超,陈利锋,马冉,等.电针对胚胎着床障碍大鼠 IL-4、INF- γ 表达的影响[J].华南国防医学杂志,2020,34(10):686-690.
- [35]AZIZI R, AHMADI M, DANAII S, et al. Cyclosporine a improves pregnancy outcomes in women with recurrent pregnancy loss and elevated Th1/Th2 ratio[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10):19039-19047.
- [36]武欢,陈丽,张照庆,等.电针对肥胖胰岛素抵抗大鼠下丘脑 TLR4/I κ B α /NF- κ B 信号通路的影响[J].针刺研究,2021,46(1):33-38.
- [37]SHUAI Z, LIAN F, LI P, et al. Effect of transcutaneous electrical acupuncture point stimulation on endometrial receptivity in women undergoing frozen-thawed embryo transfer: a single-blind prospective randomised controlled trial [J]. Acupunct Med, 2015, 33(1):9-15.
- [38]XI J, CHENG J, JIN CC, et al. Electroacupuncture improves pregnancy outcomes in rats with thin endometrium by promoting the expression of pinopode-related molecules [J]. Biomed Res Int, 2021;6658321. doi: 10.1155/2021/6658321.
- [39]余小乔,李云君.电针对 PCOS 模型大鼠性激素及卵巢组织 TSP-1 表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2019,39(4):511-515.
- [40]TONG X, LIU Y, XU X, et al. Ovarian innervation coupling with vascularity: the role of electro-acupuncture in follicular maturation in a rat model of polycystic ovary syndrome [J]. Front Physiol, 2020, 11:474. doi: 10.3389/fphys.2020.00474.
- [41]贺晓霞,游方,刘丽.药物联合电针对肾虚证多囊卵巢综合征不孕患者子宫内膜容受性的影响[J].中医药学报,2021,49(6):80-85.
- [42]虞莉青,曹莲瑛,谢菁,等.电针联合克罗米芬干预多囊卵巢综合征促排卵助孕的疗效研究[J].中国针灸,2018,38(3):263-268.
- [43]赖毛华,马红霞,宋兴华.电针结合克罗米芬对多囊卵巢综合征大鼠子宫内膜胰岛素受体和胰岛素受体底物 1 蛋白表达及胚胎着床的影响[J].针刺研究,2016,41(5):435-439.
- [44]张俊新,杨娟,刘英,等.基于 MAPK/ERK 通路探讨针药结合治疗 PCOS-IR 的影响[J].时珍国医国药,2019,30(7):1659-1661.
- [45]TEH WT, MCBAIN J, ROGERS P. What is the contribution of embryo-endometrial asynchrony to implantation failure? [J]. J Assist Reprod Genet, 2016, 33(11):1419-1430.
- [46]连方,陈琛,相珊.电针对提高肾虚型不孕患者卵细胞质量的研究[J].中国针灸,2015,35(2):109-113.
- [47]朱亮,陈士岭,邢福祺.纺锤体与人卵母细胞质量的关系[J].中华妇产科杂志,2005,40(4):275-276.
- [48]李静,崔薇,孙伟,等.电针干预对多囊卵巢综合征患者纺锤体及卵子质量的影响[J].中国中西医结合杂志,2015,35(3):304-309.
- [49]崔薇,李静,孙伟,等.电针对多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植中卵细胞质量及妊娠的影响[J].中国针灸,2011,31(8):687-691.
- [50]张春连,孙振龙,王璐.人脂肪干细胞与表皮生长因子促进皮肤创面愈合的研究[J].中华实验外科杂志,2021,38(9):1690-1695.
- [51]黄金,唐成林,廖冬梅.电针对多囊卵巢综合征大鼠自噬相关因子的影响[J].针刺研究,2020,45(8):640-644,651.
- [52]KUMARIYA S, UBBA V, JHA RK, et al. Autophagy in ovary and polycystic ovary syndrome: role, dispute and future perspective [J]. Autophagy, 2021:1-28. doi: 10.1080/15548627.2021.1938914.
- [53]PENG Y, GUO L, GU A, et al. Electroacupuncture alleviates polycystic ovary syndrome-like symptoms through improving insulin resistance, mitochondrial dysfunction, and endoplasmic reticulum stress via enhancing autophagy in rats [J]. Mol Med, 2020, 26(1):73. doi: 10.1186/s10020-020-00198-8.
- [54]WU HC, ZHANG JW, SUN ZG, et al. Effects of electroacupuncture on expression of pi3k/akt/foxo3a in granulosa cells from women with shen (kidney) deficiency syndrome undergoing in vitro fertilization-embryo transfer [J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(4):252-258.
- [55]相珊,郝昊,连方.电针对高龄不孕 IVF 患者卵细胞质量影响的研究[J].山东中医杂志,2021,40(3):284-288.
- [56]朱书秀,刘杰,李长雷,等.不同时间点针刺对控制性超排卵小鼠妊娠结局的影响[J].中国针灸,2016,36(11):1181-1185.
- [57]朱书秀,刘杰,柳威,等.电针对 COH 小鼠子宫内膜 IGF-1-MAPK/ERK1/2 信号转导及胚胎着床的影响[J].时珍国医国药,2017,28(7):1769-1772.
- [58]GUVEN PG, CAYIR Y, BOREKCI B. Effectiveness of acupuncture on pregnancy success rates for women undergoing in vitro fertilization: A randomized controlled trial [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020, 59(2):282-286.
- [59]STENER-VICTORIN E, LINDHOLM C. Immunity and beta-endorphin concentrations in hypothalamus and plasma in rats with steroid-induced polycystic ovaries: effect of low-frequency electroacupuncture [J]. Biol Reprod, 2004, 70(2):329-333.
- [60]彭艳,申东博,罗茜,等.细胞自噬在针刺治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的作用研究进展[J].针灸临床杂志,2019,35(1):82-84.

(收稿日期:2021-08-20;修回日期:2021-10-26)

[编辑:焦爽]